



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

## **Luz ambiental y peroxidación de emulsiones lipídicas parenterales. Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal – INMP**

### **TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Nutrición con  
mención en Nutrición Clínica

### **AUTOR**

Pablo Máximo VELÁSQUEZ ACOSTA

### **ASESOR**

Luzmila Victoria TRONCOSO CORZO

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Velásquez P. Luz ambiental y peroxidación de emulsiones lipídicas parenterales. Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal – INMP [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2017.

---

1303



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú. Decana de América  
Facultad de Medicina



Unidad de Posgrado  
Sección Maestría

**ACTA DE GRADO DE MAGISTER**

8/2)  
42

En la ciudad de Lima, a los 12 días del mes de julio del año dos mil diecisiete siendo las 12.30pm, bajo la presidencia del Dr. Juan Ernesto Denegri Arce con la asistencia de los Profesores: Dr. Emilio Teodoro Guija Poma (Miembro), Mg. Juan Francisco Rivera Medina (Miembro), Mg. Freddy Roynall Valdivia Fernández Dávila (Miembro) y la Dra. Luzmila Victoria Troncoso Corzo (Asesora); el postulante al Grado de Magister en NUTRICIÓN con mención en Nutrición Clínica, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis titulada: **"LUZ AMBIENTAL Y PEROXIDACIÓN DE EMULSIONES LIPÍDICAS PARENTERALES. UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL-INMP"** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en NUTRICIÓN con mención en Nutrición Clínica. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 18**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN NUTRICIÓN** con mención en **NUTRICIÓN CLÍNICA** al postulante **PABLO MÁXIMO VELÁSQUEZ ACOSTA**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo las 13.30pm, se da por concluido el acto académico de sustentación.

**Dr. Emilio Teodoro Guija Poma**  
Profesor Emérito UNMSM  
Miembro

**Mg. Juan Francisco Rivera Medina**  
Profesor Asociado  
Miembro

**Mg. Freddy Roynall Valdivia Fernández Dávila**  
Profesor Principal  
Miembro

**Dra. Luzmila Victoria Troncoso Corzo**  
Profesora Principal  
Asesora

**Dr. Juan Ernesto Denegri Arce**  
Profesor Principal  
Presidente

A mis pequeños pacientes, hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, sin los cuales no hubiera sido posible la realización del presente trabajo

## **Agradecimiento**

A mi esposa y mi hijo por su comprensión infinita y su apoyo incondicional

A la Dra. Luzmila Troncoso Corzo por su asesoría temática desinteresada

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b>	II
<b>AGRADECIMIENTO</b>	III
<b>RESUMEN</b>	VI
<b>ABSTRACT</b>	VII
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</b>	
1.1 Situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Justificación teórica	2
1.4 Justificación práctica	4
1.5 Objetivos	4
1.5.1 Objetivo general	4
1.5.2 Objetivos específicos	4
<b>CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación	5
2.2 Antecedentes de la investigación	6
2.3 Bases Teóricas	9
<b>CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA</b>	
3.1 Tipo y diseño de investigación	16
3.2 Unidad de análisis	17
3.3 Población de estudio	17
3.4 Tamaño de la muestra	17
3.5 Selección de la muestra	18
3.6 Técnica de recolección de datos	18
3.7 Análisis e interpretación de la información	21

<b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
4.1 Análisis, interpretación y discusión de resultados	22
Resultados	22
Discusión	26
4.2 Pruebas de hipótesis	31
4.2.1 Planteamiento de la hipótesis nula y alterna	31
4.2.2 Elección del nivel de significancia ( $\alpha$ )	31
4.2.3 Determinación de la zona aceptación y rechazo de la $H_0$	31
4.2.4. Determinación y cálculo del estadístico de prueba	31
4.2.5. Conclusión	32
<b>CONCLUSIONES</b>	33
<b>RECOMENDACIONES</b>	33
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	34
<b>ANEXOS</b>	



## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la peroxidación generada por luz ambiental, de las emulsiones lipídicas parenterales administradas a recién nacidos en la unidad de cuidado intensivo neonatal del INMP. **Método:** Estudio cuasi-experimental, prospectivo, longitudinal. Se estudiaron 60 emulsiones lipídicas al 20% las cuales estuvieron divididas en 2 grupos. Grupo 1: Emulsiones lipídicas parenterales al 20%, expuestas a luz ambiental por un periodo de 24 horas, bajo condiciones de temperatura y humedad ambiental, que fueron administradas a recién nacidos en bolsas y líneas de infusión transparentes. Grupo 2: Emulsiones lipídicas parenterales al 20%, expuestas a luz ambiental por un periodo de 24 horas, bajo condiciones de temperatura y humedad ambiental, que fueron administradas a recién nacidos en bolsas protegidas y líneas de infusión fotosensibles. La peroxidación lipídica se determinó la a través del dosaje de malondialdehído (MDA) y su reacción con el ácido thiobarbitúrico (TBA) y su posterior lectura en un espectrofotómetro. Se realizó comparación intergrupos mediante estadística descriptiva e inferencial con un nivel de significancia menor de 0.05. **Resultados:** Hubo un incremento significativa del MDA de 57  $\mu\text{mol/l}$ , cuando la emulsión lipídica fue infundida sin proteger, en comparación con la emulsión lipídica infundida con protección que fue solo de 21  $\mu\text{mol/l}$ . **Conclusiones:** Las emulsiones lipídicas al 20% usadas en nutrición parenteral de recién nacidos, sufren peroxidación lipídica al ser infundidas en la UCIN en un periodo de 24 horas, la peroxidación es mayor, al ser infundidas sin protección, en comparación a la infundidas con protección. La protección de dichas emulsiones, puede traer beneficios a los recién nacidos.

Palabras clave: Peroxidación lipídica, Nutrición parenteral.

## ABSTRACT

**Aim:** To determine the peroxidation generated by ambient light, of parenteral lipid emulsions administered to newborns in the neonatal intensive care unit of the INMP. **Method:** Quasi-experimental, prospective, longitudinal study. Were studied 60 lipid emulsions to 20%, which were divided into two groups: Group 1, parenteral lipid emulsions to 20%, exposed to the ambient light for a period of 24 hours under temperature and humidity ambient conditions, which were administered to newborns in transparent bags and infusion lines; Group 2, parenteral lipid emulsions to 20%, exposed to the ambient light for a period of 24 hours under temperature and humidity ambient conditions, which were administered to newborns in protected bags and infusion lines photosensitive. Lipid peroxidation was determined through the assay of the malondialdehyde (MDA) and his chemical reaction with thiobarbituric acid (TBA) and subsequent reading in a spectrophotometer. The Intergroup comparison was performed using descriptive and inferential statistics with a level of significance lower of 0.05. **Results:** There was a significant increase in MDA of 57  $\mu\text{mol/l}$  when the lipid emulsion was infused without protection, compared with the lipid emulsion infused with protection that reached only 21  $\mu\text{mol/l}$  of MDA. **Conclusions:** lipid emulsions to 20%, used in parenteral nutrition of infants suffer lipid peroxidation if they are infused in the UCIN in a period of 24 hours, the lipid peroxidation is greater if the lipid emulsions are infused without protection. The protection of lipid emulsions can bring benefits to the newborn.

Keywords: Lipid peroxidation, parenteral Nutrition

## **CAPÍTULO 1**

### **INTRODUCCIÓN**

#### **1.1 Situación problemática**

Las emulsiones lipídicas parenterales se usan en nutrición parenteral de recién nacidos (RN) desde hace muchos años; son fuente importante de energía, vehículo para entregar vitaminas liposolubles y proveen ácidos grasos esenciales, necesarios para un crecimiento adecuado de RN que no pueden ingerir alimento, como son los RN prematuros y RN con problemas quirúrgicos (Pérez, Fernández, Muñoz, & Villares, 2009), (Mena P, et al, 2016). En el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de los 20,000 partos por año, cerca del 3% son prematuros con peso de nacimiento menor a 1500 gramos, los cuales son hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) y reciben nutrición parenteral con lípidos. Dentro de los componentes de las emulsiones lipídicas, están los ácidos grasos de cadena larga, mono y poliinsaturados, los cuales pueden sufrir peroxidación cuando son expuesto a la luz, como la que hay en la UCIN (Martin, 2015b). Los peróxidos lipídicos y los productos de su descomposición, son productos tóxicos y además pueden actuar como mutágenos y cancerígenos; en RN pretérmino, los hidroperóxidos se han asociado con encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enfermedad pulmonar crónica, retinopatía del prematuro y enterocolitis

necrotizante (Neuzil et al., 1995), (Baird LL 2001), (Cervantes-Munguía et al., 2006), (Chessex, Harrison, Khashu, & Lavoie, 2007).

## **1.2 Formulación del problema**

La atención del RN ha evolucionado en los últimos años; avances en el conocimiento de la fisiología del feto y del neonato, así como en la fisiopatología de las enfermedades más frecuentes, aunados a la alta tecnología en el diagnóstico y tratamiento, han hecho posible el aumento de la supervivencia de RN de muy bajo peso con edades gestacionales cada vez menores, en los cuales el manejo es sumamente complejo (Costas, Domínguez, Giambruno, & Martell, 2005), (Ward & Beachy, 2003). Así, son procedimientos rutinarios en una UCIN, administración de surfactante, ventilación mecánica convencional y de alta frecuencia, uso de inotrópicos, uso de indometacina y nutrición parenteral entre otros.

La nutrición parenteral es la piedra angular del manejo nutricional en todos los RN con peso de nacimiento menor de 1500 g, RN con problemas quirúrgicos y todos aquellos en quienes no es posible el uso de la vía enteral (Costa, Torres, & Teles, 2015). Los componentes de la nutrición parenteral, carbohidratos, proteínas, lípidos y micronutrientes (vitaminas y minerales), son administradas por vía endovenosa en infusión de 24 horas y se recomienda sumo cuidado en las condiciones físicas y químicas de estos preparados, de lo contrario las complicaciones pueden ser fatales (Brine & Ernst, 2004), (Calkins, Venick, & Devaskar, 2014).

Las emulsiones lipídicas para uso endovenoso, son colocadas en bolsas transparentes e infundidas a través de líneas de infusión transparentes en periodos de 24 horas. Están compuestas de triglicéridos (TG), fosfolípidos (PG) y glicerol, los TG son la fuente calórica y los fosfolípidos actúan como emulgente. Los TG provenientes de soya, oliva y coco; están conformados por ácidos grasos de cadena media (AGCM) y ácidos grasos de cadena larga (AGCL). Los AGCL, a su vez pueden ser saturados, monoinsaturados o poliinsaturados (Innis, 2002), (Martin, 2015a), (Ghassan S, 2015). Se sabe que los ácidos grasos insaturados son compuestos susceptibles de sufrir

peroxidación por radicales libres y especies reactivas de oxígeno, los cuales pueden ser desencadenados por exposición a la luz (de Zwart, Meerman, Commandeur, & Vermeulen, 1999). La UCIN, lugar en donde se administran las emulsiones lipídicas, son ambientes en donde hay presencia de un sinnúmero de equipos como monitores, incubadoras, equipos de fototerapia entre otros, por ello, es un ambiente con bastante iluminación.

Es de suponer entonces, que las emulsiones lipídicas administradas en estas condiciones sufran alteraciones por efecto de la luz ambiental, las cuales están asociados a efectos adversos en los RN quienes finalmente son los receptores de éstas emulsiones.

## **1.2. Formulación del Problema**

¿Cuál es el efecto de la luz ambiental sobre las emulsiones lipídicas parenterales administradas a recién nacidos en la unidad de cuidado intensivo neonatal del Instituto Nacional Materno Perinatal?

## **1.3 Justificación teórica**

La nutrición parenteral es una mezcla de nutrientes que son administrados por vía endovenosa a RN que no pueden alimentarse por vía enteral, este grupo de pacientes están conformados especialmente por recién nacidos prematuros y recién nacidos con problemas quirúrgicos. Estos RN tienen un riesgo muy grande de complicaciones metabólicas y nutricionales como por ejemplo la enfermedad hepática, retinopatía de la prematuridad y displasia broncopulmonar. Estas patologías son enfermedades multifactoriales pero se ha visto que, un desencadenante importante es el estrés oxidativo. Los componentes de la nutrición parenteral, entre ellos los lípidos, tienen la posibilidad de sufrir peroxidación y por ende desencadenar estrés oxidativos. Buscar estrategias que disminuyan este estrés, por tanto beneficiará a todos los pacientes que reciban nutrición parenteral, en especial a RN pretérmino que conforman la mayor población en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

## **1.4 Justificación práctica**

En la actualidad todas las instituciones que administran nutrición parenteral a recién nacidos, lo hacen en dispositivos que no son protegidos de la luz ambiental, pese a que existe reportes de la posibilidad de peroxidación, cuando son infundidas en estas condiciones. La demostración que la luz ambiental, existente en las unidades de cuidado intensivo neonatal, desencadena peroxidación en las emulsiones de lípidos, permitirá cambiar la forma como se administran estas emulsiones, con el fin de evitar la peroxidación en la nutrición parenteral. Este estudio es aplicable a todas las instituciones de salud que administran nutrición parenteral y los beneficiarios directos son todos los pacientes que reciben nutrición parenteral, principalmente RN prematuros y recién nacidos con problemas quirúrgicos.

## **1.5 Objetivos**

### **1.5.1 Objetivo General**

- Determinar el efecto de la luz ambiental sobre las emulsiones lipídicas parenterales al 20%, administradas a recién nacidos en la unidad de cuidado intensivo neonatal del INMP.

### **1.5.2 Objetivos específicos**

- Determinar el efecto de la luz ambiental sobre las emulsiones lipídicas parenterales al 20%, administradas a recién nacidos en la unidad de cuidado intensivo neonatal del INMP e infundidas sin proteger en un periodo de 24 horas.
- Determinar el efecto de la luz ambiental sobre las emulsiones lipídicas parenterales al 20%, administradas a recién nacidos en la unidad de cuidado intensivo neonatal del INMP e infundidas con protección en un periodo de 24 horas.

## **CAPÍTULO 2**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación**

El nuevo conocimiento es generado mediante un proceso de investigación y surge como respuesta a la falta de dicho conocimiento, el cual es necesario para hacer frente a situaciones que se presentan en el quehacer diario. Entonces la investigación es necesaria para aproximarnos lo más que se pueda, al entendimiento de la realidad.

La atención de pacientes, en especial los recién nacidos, una población de alto riesgo, conlleva a un conocimiento profundo de su fisiología, sus patologías y los recursos terapéuticos que tiene la ciencia, para brindarles las mayores oportunidades en su proceso de adaptación a un ambiente totalmente nuevo. La nutrición parenteral, un recurso terapéutico que salva vidas, no está exento de riesgo y, puede desencadenar mayores complicaciones. Lamentablemente en la actualidad, todavía hay muchos aspectos que no están claros y que necesitan estudiarse, tal como la peroxidación de las emulsiones lipídicas, usadas en la nutrición parenteral.

Como se mencionó líneas arriba, es solo mediante el proceso de investigación que se tiene que generar este conocimiento, para lo cual se plantea esta investigación. Ella será una fuente primaria de información, en la cual se tratará de descubrir la solución para esta brecha del conocimiento.

Entonces las razones que motivan esta investigación son:

- La falta de conocimiento sobre la peroxidación de emulsiones lipídicas usadas en la nutrición parenteral de recién nacidos, las cuales son infundidas en los ambientes de las unidades de cuidado intensivo neonatal sin protección.
- La necesidad de este recurso terapéutico en este grupo poblacional, el cual tiene que ser administrado con el menor riesgo posible.

Para la generación de este conocimiento se propone al método experimental como la forma más razonable de subsanar esta brecha.

## **2.2 Antecedentes de la investigación**

La peroxidación de emulsiones lipídicas de uso parenteral ha sido reportada con anterioridad, diversos autores han reportado en condiciones de laboratorio la peroxidación de emulsiones lipídicas solas y mezcladas con los demás componentes de la nutrición parenteral.

Helbock en 1993, reportó hidroperóxidos tóxicos en emulsiones lipídicas destinadas a ser administradas a RN. Se midió el contenido de hidroperóxidos lipídicos en tres lotes de lípidos al 20% utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento con detección de quimioluminiscencia. La concentración media de hidroperóxidos lipídicos fue de  $290 \pm 29 \mu\text{mol/L}$  (Helbock, Motchnik, & Ames, 1993).

Neuzil en 1995, encontró que las emulsiones lipídicas sufren peroxidación tanto con luz ambiental como con fototerapia. Expuso emulsiones lipídicas para uso intravenoso (Intralipid) a una fuente de luz utilizada en el tratamiento de ictericia neonatal, y midió la formación de hidroperóxidos de triglicéridos mediante el uso de cromatografía líquida de alta resolución con detección de quimioluminiscencia. Las concentraciones de hidroperóxidos en diferentes lotes de lípidos frescos fueron de aproximadamente  $10 \mu\text{mol/L}$ , pero aumentaron hasta 60 veces después de la exposición a luz de fototerapia durante un período de 24 horas. La luz ambiental también causó



peroxidación significativa, aunque en una medida mucho menor que la observada con luz de fototerapia. (Neuzil et al., 1995).

En el 2001 Silvers, reporta la peroxidación de emulsiones lipídicas de uso parenteral tanto por luz ambiental como por fototerapia y que la mezcla con vitaminas y el uso de líneas de infusión oscuras protegen de dicha peroxidación. El objetivo de este estudio fue investigar si las líneas de infusión oscuras usadas para la infusión de lípidos, coadministrados con preparados de multivitaminas podrían prevenir la peroxidación de "Intralipid" sin pérdida excesiva de vitaminas. Encontraron que la peroxidación lipídica se produjo con luz ambiente y fue más intensa con fototerapia. Las líneas de infusión oscuras disminuyeron la formación de peróxido, pero sólo alrededor del 65%. Los multivitamínicos inhibieron casi completamente la formación de peróxido, y fueron totalmente protectoras cuando se usaron con líneas de infusión oscuras. Hubo pérdida de riboflavina (65% de Soluvit y 35% de MVIP) con líneas de infusión claras, pero se redujo a 18% y 11%, respectivamente, en líneas de infusión oscuras. (Silvers et al., 2001).

En el 2003 Pironi et al, Estudió el potencial de peroxidación de las emulsiones grasas en bolsas de nutrición parenteral todo en uno. Determinó que en bolsas de NPT todo en uno, la peroxidación ocurrió dentro de 24 h después de la adición de la emulsión de lípidos y parecía estar directamente relacionada con el contenido de PUFA e inversamente relacionado con la relación de alfa-tocoferol (Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, Fasano MC, et al. 2003)

En el 2004 Picaud, realiza un estudio piloto con el objetivo de determinar las concentraciones de malondialdehído (MDA) en mezclas de nutrición parenteral expuestas a luz ambiente y en suero de recién nacidos. Después de 24 horas de exposición a la luz ambiente, las concentraciones de MDA en mezclas de nutrición parenteral aumentaron de 179 nmol/L a 5800 nmol/L. Cuando las mezclas de nutrición parenteral se protegieron de la luz, el aumento en MDA fue significativamente menor que sin protección: 187 nmol/L frente a 13 696 nmol/L. (Picaud et al., 2004).

En el 2010 Lavoie et al, midieron la respuesta inflamatoria en neonatos prematuros, para ello estudiaron tres grupos de RN: 1) RN a quien se les administró lípidos sin protección de luz, 2) RN a quien se les administró lípidos + multivitamínicos sin protección de luz y 3) RN a quien se les administró lípidos + multivitamínicos con protección de la luz. La respuesta inflamatoria, medida como el nivel de IL-6 e IL-8, fue mayor en el grupo que recibió lípidos sin multivitamínicos y sin protección de luz (Lavoie PM, et al 2010).

En el 2011 Jalabert A et al, realizan un trabajo con el objetivo de evaluar el efecto de la composición de la emulsión lipídica y las condiciones de administración sobre la peroxidación lipídica en las mezclas parenterales típicas todo-en-uno para neonatos prematuros. Las concentraciones de malonedialdehído (MDA) se evaluaron en diferentes mezclas todo en uno. Se evaluaron los efectos de la mezcla de grasas y la cantidad de lípidos, así como los efectos de proteger las bolsas y las líneas de infusión de la luz ambiente y almacenamiento durante 72 h. El MDA se midió por cromatografía líquida y espectrometría. El aumento en la concentración de MDA a las 24 horas se relacionó con la exposición a la luz ( $p < 0,001$ ) y con la cantidad de lípidos en la mezcla (Jalabert, A., et al 2011).

También en el 2011 Grand A et al, realizan un estudio con el propósito de evaluar el efecto de las vitaminas, oligoelementos o hierro sobre la peroxidación lipídica en las mezclas de nutrición parenteral (NP) todo en uno para neonatos prematuros. Las concentraciones de malondialdehído se analizaron durante un período de 24 horas en soluciones NP que contenían lípidos y que tenían una composición idéntica a la utilizada en el cuidado clínico rutinario de los neonatos prematuros. Se prepararon y evaluaron seis soluciones diferentes cuando se expusieron a condiciones de luz ambiental y protegidas contra la luz de la siguiente manera: control (sin vitaminas [Vit], elementos traza [TE], o hierro [Fe] [Vit-TE-Fe-]), solución 1 (Vit + TE + Fe-), solución 2 (Vit + TE - Fe-), solución 3 (Vit - TE + Fe-), solución 4 ( Vit - TE - Fe+), and solución 5 (Vit + TE + Fe+). Ellos encontraron que, la adición de vitaminas y oligoelementos a las soluciones de NP induce un aumento

significativo en los productos de peroxidación, que se reducen cuando las mezclas están protegidas de la luz (Grand A, et al, 2011).

## **2.3 Bases teóricas**

Los lípidos se han definidos como sustancias biológicas que son hidrofóbicas en la naturaleza y en muchos casos soluble en solventes orgánicos. Estas características son compartidas por una amplia gama de moléculas como: ácidos grasos, fosfolípidos, esteroides, esfingolípidos, terpenos, y otros. Definiciones más exactas son posibles cuando los lípidos se consideran desde una perspectiva estructural y biosintética. Desde un punto de vista práctico los lípidos se clasifican en triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos, glucolípidos, esteroides, ceras y vitaminas liposolubles. Cumplen funciones importantes como componentes estructurales de membranas biológicas, almacenamiento de combustible y cubierta protectora de algunos órganos (Fahy et al., 2005), (Fahy et al., 2009).

Los lípidos son ésteres de ácidos grasos. Los ácidos grasos (AG) son cadenas de carbono que contienen oxígeno y un ácido carboxílico en un extremo. Basados en sus propiedades químicas los AG pueden ser divididos en 2 categorías: AG saturados, quienes usualmente son sólidos a temperatura ambiental y AG insaturados, los que son líquidos a temperatura ambiental. El término saturación se refiere a su estructura química en quienes cada átomo de carbono, en la cadena acil-grasa, está unido a otros cuatro átomos, estos átomos de carbono están unidos por enlaces simples y no pueden ser atacados por otros átomos o moléculas; son ejemplos de AG saturados el palmítico y esteárico que carecen de dobles enlaces. Los AG insaturados contienen al menos un par de átomos de carbono unidos por un doble enlace, ellos pueden ser atacados o adicionarles átomos en estos carbonos (con dobles enlaces) resultando saturados (Fahy et al., 2005), (Burdge & Calder, 2014).

Los AG insaturados se dividen a su vez en monoinsaturados y poliinsaturados según el número de dobles enlaces entre sus átomos de carbono. Los AG monoinsaturados como el oleico y el palmitoleico presentan

un solo doble enlace. Los AG poliinsaturados (PUFAs) contienen más de un doble enlace como es el caso del ácido linoleico con 2 dobles enlaces y el ácido linolénico con 3 dobles enlaces (MacLean et al., 2005). El ácido linoleico ( $\omega$ -6) y linolénico ( $\omega$ -3) son considerados ácidos grasos esenciales ya que el organismo no los sintetiza y tienen que ingerirse con la dieta (Jump, 2002). La presencia de dobles enlaces en los AG, los dota de características importantes para el cumplimiento de su función, pero además, los hace susceptibles al daño por radicales libres y especies reactivas de oxígeno (Jump, 2002), (Salama, G 2015).

La peroxidación es un proceso en el cual los PUFAs, por acción de unas sustancias denominadas radicales libres y/o especies reactivas de oxígeno, se transforman en productos oxidados que pierden su función original y pueden ser tóxicos (de Zwart et al., 1999).

Los radicales libres son especies químicas que tienen un electrón no apareado y se comportan como moléculas altamente reactivas; pueden causar daño por reaccionar con las diversas biomoléculas sustrayendo electrones para lograr su estabilidad. Los sustratos moleculares más frecuentes incluyen a los PUFAs, nucleótidos del ADN, proteínas y carbohidratos (Poon, Calabrese, Scapagnini, & Butterfield, 2004). Entre las especies reactivas de oxígeno están el anión superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), el hidroxilo ( $HO^{\bullet}$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). El  $H_2O_2$  no posee electrones libres y por lo tanto no es un radical libre, sin embargo, es una molécula muy reactiva y puede ser precursora de radicales  $HO^{\bullet}$  en presencia de metales de transición (Nordberg & Arner, 2001).

Los radicales libres, se forman a partir de moléculas estables mediante ruptura homolítica y reacciones de transferencia de electrones. Estas reacciones se dan por: 1) absorción de energía ionizante, como radiaciones ionizantes, ultravioleta, visible y térmica; 2) reacciones redox de transferencia no enzimática de electrones, en el caso de reacciones catalizadas por metales de transición; y 3) reacciones catalizadas por enzimas como la superóxido dismutasa que cataliza la formación del  $H_2O_2$  (Commoner & Lippincott, 1958), (Godley et al., 2005).

Una molécula reactiva, como es el hidroxilo ( $\text{HO}\bullet$ ), ataca un AG, la interacción del radical libre va dirigida al carbono adyacente a un doble enlace, ocasionando un rompimiento homolítico al sustraer un hidrógeno que forma agua al unirse al radical, mientras que el AG queda con un radical libre (electrón) en el carbono afectado por el hidroxilo. Una vez que a un AG se le arrebató un electrón, éste busca estabilizar su estructura química y toma el electrón de la molécula próxima, generándose así una reacción en cadena.

La peroxidación de lípidos es un fenómeno complejo inducido por el oxígeno en presencia de iniciadores tales como calor, radicales libres, luz, pigmentos fotosensibles e iones metálicos. Ocurre por tres formas de reacción: (i) Autooxidación no enzimática en cadena mediada por radicales libres, (ii) Fotooxidación no enzimática y no radical, y (iii) Oxidación enzimática. La autooxidación parece ser el mecanismo dominante en la oxidación de lípidos. Genera principalmente hidroperóxidos y compuestos volátiles, generalmente en un proceso de 3 fases: iniciación, propagación y terminación (Laguerre, Lecomte, & Villeneuve, 2007), (Spiteller, 1998).

1.- Etapa de iniciación: Es favorecida por un iniciador que puede ser cualquier molécula con suficiente reactividad para extraer un átomo de hidrógeno de un radical metilo ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) de un PUFA, se produce la captación del hidrógeno por el iniciador y la formación de un radical orgánico. Desde el punto de vista del mecanismo, la fase de la iniciación implica la ruptura homolítica del hidrógeno en posición  $\alpha$  relativa al doble enlace de la cadena del ácido graso. Se han postulado distintos iniciadores de la peroxidación lipídica, siendo la teoría más extendida la que propone a las especies reactivas de oxígeno como promotores de la fase de iniciación.

2.- Etapa de propagación: Tras la fase de iniciación se forma un radical lipídico carbono centrado, el cual sufre reacciones de combinación o adición con el oxígeno, formando radicales peroxilo orgánicos ( $\text{ROO}\bullet$ ), la importancia de estos radicales radica en la capacidad que tienen para captar átomos de hidrógeno desde un doble enlace de una molécula lipídica vecina formando hidroperóxidos ( $\text{ROOH}$ ), de este modo se produce la propagación y las reacciones en cadena se ponen en marcha.

3.- Etapa de finalización: En esta fase se produce la combinación de los productos iniciales de la peroxidación (radicales lipídicos) para dar lugar a compuestos no radicales del tipo del malondialdehído (MDA) y 4-hidroxiacetalqueno (4-HNE) o a la producción de compuestos no reactivos mediante reacciones con antioxidantes tipo scavenger, como la vitamina E.

Los productos finales del proceso de peroxidación lipídica, hidrocarburos volátiles, alcoholes o aldehídos, pueden causar edema celular e influir en la permeabilidad vascular, inflamación y quimiotaxis. El malondialdehído, que es otro producto final de la peroxidación de ácidos grasos con tres o más dobles enlaces, puede causar entrecruzamientos y polimerización de distintos componentes de la membrana, alterando aún más sus propiedades. La mayoría de los métodos de laboratorio determinan el daño por radicales libres o cuantifican el estrés oxidativo, dosando los productos oxidados de los PUFA. Estos métodos incluyen el dosaje de malondialdehído, el estudio de dienos conjugados y la medición de la energía lumínica (fotoemisión) que producen las moléculas terminales de la lipoperoxidación. Entonces, la peroxidación de los PUFAS puede ser analizada mediante la cuantificación de malondialdehído, cuya formación se considera como un indicador de peroxidación lipídica (Cighetti, Allevi, Anastasia, Bortone, & Paroni, 2002), (Halliwell & Chirico, 1993).

La nutrición parenteral (NP) es la administración endovenosa de nutrientes necesaria para cubrir los requerimientos diarios de un RN para mantener sus funciones vitales, satisfacer sus necesidades calóricas y nutricionales, favoreciendo un balance nitrogenado positivo. Se inicia en todos los neonatos en los cuales la nutrición enteral está contraindicada o proporciona menos del 75% de los requerimientos totales de proteínas y energía como son los recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento menor de 1500 g y edad gestacional menor o igual a 32 semanas y recién nacidos con problemas quirúrgicos (Poindexter B, Litch C, & Denne S, 2006).

Los RN pretérmino tienen reservas limitadas de nutrientes al nacer, toma tiempo para establecer la alimentación enteral completa, corren el riesgo de acumular deficiencias nutricionales significativas, y con frecuencia sufren

retardo de crecimiento extrauterino, todos los riesgos están asociados con un desarrollo neurológico deficiente. La NP proporciona un medio relativamente seguro de satisfacer la ingesta de nutrientes, y es ampliamente utilizado en los recién nacidos prematuros en el período inicial después del nacimiento. La NP también es importante para los bebés que no pueden tolerar los alimentos enterales tales como aquellos con trastornos intestinales congénitos o adquiridos como la enterocolitis necrotizante (NEC). En RN prematuros menores de 1500 gramos, se recomienda una ingesta de aminoácidos de 3,5 a 4 g/kg/día, lípidos de 3-4 g/kg/día y suficientes carbohidratos para satisfacer una ingesta total de 90-110 kcal/kg/día (Cai & others, 2013), (Ziegler, 2011). Cuando la NP es la única fuente de nutrición, es necesaria una cuidadosa atención a los requerimientos de micronutrientes. La NP se puede administrar por vía venosa periférica si la osmolaridad lo permite, pero en muchos casos requiere acceso venoso central (Dugan, Le, & Jew, 2014). La NP puede estar asociada con un aumento de las tasas de sepsis bacteriana y fúngica, complicaciones mecánicas relacionadas con la colocación de la línea venosa, errores de cálculo en la formulación y errores en la preparación y administración (Calkins, Venick, & Devaskar, 2014). La NP también se asocia con trastornos metabólicos, disfunción hepática, y los riesgos de contaminación con toxinas como el aluminio, que entran en las soluciones durante la fabricación (Bishop, Morley, Day, & Lucas, 1997). La NP sólo debe administrarse en unidades con buen control de calidad, asepsia estricta en la preparación y administración y equipos multidisciplinarios centrados en las necesidades de nutrientes y evaluación nutricional (Embleton, N. D., & Simmer, K., 2014), (Corpeleijn, Vermeulen, Van Den Akker, & Van Goudoever, 2011).

La nutrición parenteral está compuesta por macronutrientes (carbohidratos, proteínas y lípidos) y micronutrientes (vitaminas y minerales) (Groh-Wargo S, Thompson M, & Hovasi J, 1994). Los lípidos parenterales permiten, administrar cantidades importantes de energía sin aumentar la osmolaridad de la solución ni la sobrecarga de volumen, previenen la deficiencia de ácidos grasos esenciales que son importantes para los lípidos estructurales

de membranas, reducen los requerimientos de glucosa, disminuyendo los requerimientos de insulina, mejoran la retención proteica (nitrogenada), disminuyen la producción de CO<sub>2</sub> al disminuir la lipogénesis a partir de la glucosa y porque su oxidación produce 30% menos de CO<sub>2</sub> en comparación con la glucosa (Innis, 2002), (Salama, Kaabneh, Almasaeed, & Alquran, 2015).

Los lípidos usados en la nutrición parenteral del recién nacido, son emulsiones derivadas del huevo, aceite de soya y aceite de coco. Contienen AG saturados (C16:0, C18:0), monoinsaturados (C18:1), poliinsaturados (C18:2,  $\omega$ -6 y C18:3,  $\omega$ -3), fosfolípidos y glicerol (Fell, Nandivada, Gura, & Puder, 2015). Son administrados por vía endovenosa, en una línea de infusión independiente de la usada para glucosa, proteínas, vitaminas y oligoelementos (soluciones dos en una) y con una tasa de infusión para 24 horas (Innis, 2002), (Groh-Wargo S et al., 1994) a RN hospitalizados en la UCIN. Las UCINs son ambientes con bastante iluminación, debido a la presencia de incubadoras, cunas radiantes y monitores, además el 80% de RN pretérmino con peso de nacimiento menor de 1500 g presentan ictericia y reciben fototerapia. Las bolsas y las líneas de infusión usadas para administrar las emulsiones, son transparentes, lo cual expone a los lípidos a 24 horas de luz ambiental. Las emulsiones lipídicas, al estar compuestas de AG poliinsaturados ( $\omega$ -3 y  $\omega$ -6) (PUFAs) son susceptibles de sufrir peroxidación por radicales libres y especies reactiva de oxígeno, los cuales pueden ser desencadenados por exposición a luz ambiental sobre todo si las bolsas y líneas de infusión no son protegidas (Picaud et al., 2004), (Jalabert et al., 2011).

La peroxidación lipídica ha sido asociada con muchas patologías, como arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y parálisis supranuclear progresiva entre otros (Haberland, Fong, & Cheng, 1988), (Rivera et al., 2006), (Odetti et al., 2000). Por ello, se debe tener mucho cuidado con las emulsiones que se infunden, sobre todo en recién nacidos pretérmino. Los recién nacidos prematuros tienen reservas antioxidantes bajas y, como los lactantes a término enfermos, sufren típicamente estrés oxidativo significativo. La adición de hiperperóxidos a



partir de la NP o emulsiones de grasa expuestas a la luz incrementa el riesgo de daño tisular. Los hidroperóxidos se han asociado con encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enfermedad pulmonar crónica, retinopatía del prematuro y enterocolitis necrotizante (Helbock et al., 1993), (Baird, 2001), (Cervantes-Munguía et al., 2006), (Chessex et al., 2007).

También se ha postulado que los peróxidos, generados durante la infusión de lípidos a recién nacido, intervienen sobre la tolerancia de la alimentación enteral. Ello encontraría explicación ya que peróxidos pueden reducir el flujo sanguíneo mesentérico al inducir la vasoconstricción y dado a que la tolerancia temprana a la alimentación enteral se ha relacionado con el flujo sanguíneo mesentérico, es posible puedan conducir a una intolerancia alimentaria (Fang, Kempley, & Gamsu, 2001), (Khashu et al., 2006).

## **CAPÍTULO 3**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo y diseños de investigación**

Estudio analítico, experimental, longitudinal y prospectivo

Las emulsiones lipídicas parenterales al 20% fueron divididas en 2 grupos:

Grupo 1: Emulsiones lipídicas al 20%, expuestas a luz ambiental por un periodo de 24 horas, a una temperatura ambiental entre 23 a 25°C y humedad ambiental entre 40 a 50%, que fueron administradas a recién nacidos en bolsas y líneas de infusión transparentes (sin protección). Es el procedimiento estándar en la UCIN del INMP para administrar emulsiones lipídicas.

Grupo 2: Emulsiones lipídicas al 20%, expuestas a luz ambiental por un periodo de 24 horas, a una temperatura ambiental entre 23 a 25°C y humedad ambiental entre 40 a 50%, que fueron administradas a recién nacidos en bolsas protegidas y líneas de infusión fotosensibles (protegidas). La protección de la bolsa se realizó mediante forrado con plástico oscuro.

En ambos grupos las bolsas de emulsiones lipídicas al 20% permanecieron colgadas a una altura de 180 cm, se conectaban al recién nacido mediante líneas de infusión y permanecieron en el medio ambiente de la UCIN por 24 horas, desde las 14:00 h, momento del inicio de la infusión (considerado 00

horas de exposición), hasta las 14:00 h del día siguientes, momento del retiro de la infusión (considerado 24 horas de exposición).

Dado que la fototerapia, es un factor interviniente importante, se incluyó como una variable del estudio y se determinó el porcentaje de exposición en cada grupo.

Para la monitorización de la temperatura y humedad en UCIN, se usó un higrotermómetro digital marca Honeywell modelo TM005X.

La peroxidación lipídica se determinó utilizando la técnica que evalúa la formación de malondialdehído (MDA), compuesto que al reaccionar con el ácido tiobarbitúrico (TBA) forma un compuesto de color rojizo que se absorbe a 532 nm en el espectrofotómetro, resultado que se expresa en  $\mu\text{mol}$  de MDA/litro (Pokorný, Valentova, & Davidek, 1985).

Se realizó comparación intergrupos mediante estadística descriptiva e inferencial con un nivel de significancia menor de 0.05.

### **3.2 Unidad de análisis**

Emulsión lipídica parenteral al 20%.

### **3.3 Población de estudio**

Emulsiones lipídicas parenterales al 20%, administrada a RN en la unidad de cuidado intensivo del Instituto Nacional Materno Perinatal.

### **3.4 Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra fue calculado teniendo en cuenta el promedio y la desviación estándar para el cálculo de  $d$ , mediante la siguiente formula:

$$d = (X1 - X2) / \sqrt{(DE1 + DE2)}$$

Dónde: X1: Peroxidación (MDA) promedio del grupo sin proteger.

X2: Peroxidación (MDA) promedio del grupo protegido.

DE1: Desviación estándar de la peroxidación del grupo sin proteger

DE2: Desviación estándar de la peroxidación del grupo protegido.

Los valores de X1, X2, DE1 y DE2, fueron obtenidos de una publicación sobre el tema de Picaud JC (Picaud et al., 2004), así tenemos:

$$d = (13696 - 187) / \sqrt{(14144,062 + 2322)}$$

$$d = (13509) / \sqrt{(200108319,3)}$$

$$d = (13509) / (14145,96477)$$

$$d = 0,95$$

Al llevar este valor a la tabla de tamaño de muestra necesaria para el test de la t independiente (anexo 1) con un error  $\alpha$  de 5% y un error  $\beta$  de 5%. Se obtuvo un tamaño de muestra de 30 emulsiones por grupo.

### 3.5 Selección de la muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia

### 3.6 Técnica de recolección de datos

En ambos grupos se tomó 2 ml. por cada emulsión lipídica al 20% en 2 momentos: 1) Antes de ser administradas al RN (00 horas de exposición) y 2) 24 horas después de estar expuestas a la luz ambiental (24 horas de exposición), inmediatamente después de ser retiradas del RN.

Composición de la muestra: La emulsión lipídica al 20% es una mezcla de aceite de soja (50%) y aceite de coco (50%), su composición es la siguiente:

1. Ácidos grasos de cadena media:

- Caprílico (C8:0): 20%
- Cáprico (C10:0): 20%
- Láurico (C12:0): 1%

2. Ácidos grasos de cadena larga:
  - Palmítico (C16:0): 7%
  - Esteárico (C18:0): 2%
  - Oleico (C18:1): 11%
  - Linoleico (C18:2): 26%
  - $\alpha$ -Linolénico (C18:3): 4%
3. Ácidos grasos de cadena muy larga:
  - Araquidónico (C20:4): 0.5%
4.  $\alpha$ -Tocoferol: 200 mg/l.

En cada una de las muestras, la peroxidación lipídica se determinó utilizando la técnica que evalúa la formación de malondialdehído (MDA), compuesto que al reaccionar con el ácido tiobarbitúrico (TBA) forma un compuesto de color rojizo que se absorbe a 532 nm en el espectrofotómetro, resultado que se expresa en  $\mu$ mol de MDA/litro. Para el dosaje del MDA se usó la técnica de Pokorný (Pokorný et al., 1985), que se describe a continuación.

- a. Preparación del ácido tiobarbitúrico (TBA):
  1. Pesaje de 200 mg de TBA, para lo cual se usó una balanza de precisión SARTORIUS.
  2. Medición 50 ml de 1-butanol, para lo cual se usó un tubo de ensayo milimetrado.
  3. disolución de los 200 mg de TBA con los 50 ml de 1-butanol.
  4. La solución se filtró a través de papel filtro.

La solución preparada fue almacenada en refrigeración por 72 horas, tras lo cual se preparaba otra.
- b. Preparación de la muestra (emulsión lipídica al 20%)
  1. En un tubo de ensayo con tapa rosca se midió 2450  $\mu$ l de 1-butanol
  2. Se midió 50  $\mu$ l de emulsión lipídica al 20% y se adicionó al 1-butanol
  3. Se agito suavemente hasta su total dilución
- c. Mezcla de la muestra y reactivo

1. Al tubo de ensayo que contenía la muestra preparada (2450 µl de 1-butanol y 50 µl de emulsión lipídica al 20%) se adiciono 2500 µl de TBA.
2. Se agito suavemente para su mezcla.
- d. Ebullición y enfriamiento
  1. Una vez realizada la mezcla de muestra y reactivo, se colocó en baño maría a 95°C por 75 minutos.
  2. Luego se dejó enfriar en agua corriente por 10 minutos
- e. Lectura de la absorbancia
  1. Dentro de los 5 a 30 minutos de después del enfriamiento, se realizó la lectura de la absorbancia y para ello se usó un espectrofotómetro marca SPECTRONIC, modelo genesys 2, serie 3NNC341001 (USA).
  2. Se usó una longitud de onda de 532 nm y la medición fue en densidades ópticas (DO).
- f. Conversión de DO a micromoles (µmol)

Para la conversión de DO a moles se usó la fórmula:

$$D.O. = c \times l \times \epsilon_M \quad (1)$$

Donde:

D.O. = Densidad óptica (lectura en el espectrofotómetro o absorbancia)

c = concentración

l = paso de la luz por la cubeta (1 cm)

$\epsilon_M$  = coeficiente de extinción molar

Valor estándar del malondialdehído =  $1.54 \times 10^5$  (154,000)  $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$

Despejando c de la ecuación 1 tenemos que:

$$C = \frac{D.O.}{l \times \epsilon_M} \quad (2)$$

Las unidades se convirtieron para ser expresados como µmoles/litro.

### **3.7 Análisis e interpretación de la información**

Los resultados se expresan utilizando estadística descriptiva (media aritmética y desviación estándar) e inferencial.

Antes de comparar los datos cuantitativos, se evaluó la distribución de los datos utilizando la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. En datos con distribución normal se utilizó la prueba paramétrica t de Student; en datos que no tuvieron distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

La comparación de datos cualitativos se realizó mediante el test exacto de Fisher, ya que su frecuencia esperada fue menor que 5.

Se consideró como umbral de significación estadística los valores de  $p < 0,05$ .

Para el procesamiento de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 23.

## **CAPÍTULO 4**

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **4.1 Análisis, interpretación y discusión de resultados**

##### **RESULTADOS**

Se analizaron 60 emulsiones lipídicas al 20%, 30 correspondieron al grupo 1 (infundidas sin protección) y 30 al grupo 2 (infundidas con protección).

La exposición a fototerapia al momento de la toma de la primera muestra (00 horas de exposición a luz ambiental) fue de 10% en ambos grupos. Al momento de la toma de la segunda muestra (tras 24 horas de exposición a luz ambiental), la exposición a fototerapia fue de 13% para las emulsiones protegidas y de 10% para las emulsiones sin proteger, la diferencia no fue significativa (ver tabla 1 y 2).



Tabla N° 1. Exposición a fototerapia de emulsiones lipídicas parenterales al 20% a las 00 horas de exposición a luz ambiental (primer día). INMP 2013

Fototerapia	Emulsión protegida	Emulsión no protegida	p*
	N (%)	N (%)	
Si	3 (10)	3 (10)	0,665
No	27 (90)	27 (90)	
Total	30 (100)	30 (100)	

\* Test exacto de Fisher

Tabla N° 2. Exposición a fototerapia de emulsiones lipídicas parenterales al 20% a las 24 horas de exposición a luz ambiental (segundo día). INMP 2013

Fototerapia	Emulsión protegida	Emulsión no protegida	p*
	N (%)	N (%)	
Si	4 (13,30)	3 (10)	0,50
No	26 (86,70)	27 (90)	
Total	30 (100)	30 (100)	

\* Test exacto de Fisher

Ambas emulsiones lipídicas fueron administradas en el mismo ambiente (en la unidad de cuidado intensivo neonatal) y estuvieron sometidas a la misma temperatura y humedad. El primer día (00 horas de exposición a luz ambiental) la temperatura promedio fue de  $23,7 \pm 0,9^{\circ}\text{C}$  y la humedad  $46 \pm 7,7\%$ . El segundo día (luego de 24 horas de exposición a luz ambiental) la temperatura fue de  $24,4 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$  y la humedad  $43,9 \pm 7,1\%$  (ver tabla 3)

Tabla 3. Temperatura ambiental ( $^{\circ}\text{C}$ ) y humedad relativa (%), en la UCIN, el primer día (00 horas de exposición a luz ambiental) y el segundo día (24 horas de exposición a luz ambiental). INMP 2013

Característica	00 h de exposición		24 h. exposición		P*
	X	DE	X	DE	
Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	23,70	0.90	24,40	0.80	0,770
Humedad (%)	46,00	7,70	43,90	7,10	0,920

\* Test de la t de Student

X: Media.

DE: Desviación estándar.

Antes de realizar las pruebas estadísticas de significancia, se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de las variables estudiadas y decidir la prueba estadística a usar. La distribución del MDA a las 00 horas y a las 24 horas de exposición a la luz ambiental, fueron normales ( $p > 0,05$ ), por ello para realizar comparación entre grupos, se usó la prueba del test de la t de Student. La distribución de la diferencia de MDA no fue normal ( $p < 0,05$ ), y se usó la U de Mann-Whitney como prueba estadística.

El grado de peroxidación lipídica, determinado por el dosaje de malondialdehído (MDA), a las 00 horas de exposición a luz ambiental (1 $^{\circ}$  día) fue mayor en el grupo 2 (protegido), pero la diferencia fue no significativa; luego de 24 horas de exposición a la luz ambiental (2 $^{\circ}$  día), la peroxidación lipídica (dosaje de MDA) fue mayor en el grupo 1 (sin proteger), comparado con el grupo protegido, aunque la diferencia tampoco fue significativa, ver tabla 4.

Tabla N° 4. Dosaje de MDA a las 00 horas y 24 horas de exposición a luz ambiental. Según grupo. INMP 2013

Característica	Emulsión protegida		Emulsión no protegida		P*
	X	DE	X	DE	
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ ) a las 00 h exposición	371,77	87	356,86	74	0,545
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ ) a las 24 h exposición	396,17	80	413,82	86	0,413

\* Test de la t de Student

X: Media.

DE: Desviación estándar

Tabla N° 5. Incremento del MDA (MDA a las 24 horas de exposición – MDA a las 00 horas de exposición). INMP 2013

Característica	Emulsión protegida		Emulsión no protegida		P*
	X	DE	X	DE	
Incremento de MDA (MDA 24 h - MDA 00 h) en $\mu\text{mol / Litro}$	21,40	25,78	56,98	43,28	0,002

\* Test de U de Mann-Whitney

X: Media.

DE: Desviación estándar.

La tabla 5 nos muestra la comparación del incremento del MDA, calculado como la diferencia entre MDA del segundo día (luego de 24 horas de exposición a la luz ambiental) y el MDA del primer día (al inicio de la exposición a la luz ambiental), entre ambos grupos (protegidos y no protegidos). Se puede observar que el promedio del incremento del MDA en el grupo protegido fue de 21,40 micromoles/litro y en el sin protección fue de 56,98 micromoles/litro, (2,66 veces más) siendo la diferencia significativa,  $p = 0,002$ .

## **DISCUSIÓN**

La nutrición parenteral es la administración endovenosa de todos los nutrientes para cubrir los requerimientos, evitar el balance nitrogenado negativo y lograr un crecimiento adecuado en neonatos en quienes no es posible el uso de la vía enteral (Poindexter B, Litch C, & Denne S, 2006). Como parte de los macronutrientes se encuentran las emulsiones lipídicas al 20% para uso endovenoso, los cuales pueden sufrir peroxidación si no se toman las precauciones correspondientes, como es la protección de la luz ambiental, la cual es intensa en las Unidades de Cuidado Intensivo neonatal, lugar donde se administra la nutrición parenteral (Picaud et al., 2004), (Jalabert et al., 2011).

La peroxidación de emulsiones lipídicas de uso parenteral ha sido reportada con anterioridad. Helbock en 1993, reportó hidroperóxidos tóxicos en emulsiones lipídicas destinadas a ser administradas a recién nacidos. Estudió tres lotes de emulsiones lipídicas al 10% al salir de farmacia, mediante cromatografía líquida de alta performance (HPLC) y demostró la presencia de hidroperóxidos en las 15 muestras tomadas de los 3 lotes antes de ser infundidas a los neonatos (Helbock et al., 1993).

Neuzil en 1995 encontró que las emulsiones lipídicas sufren peroxidación tanto con luz ambiental como con fototerapia (Neuzil et al., 1995). En 2001 Silvers reporta peroxidación de emulsiones de uso parenteral tanto por luz ambiental como por fototerapia y que la adición de vitaminas y el uso de líneas de infusión oscuras protegen de dicha peroxidación (Silvers et al., 2001).

En el 2004, Picaud en un estudio piloto, reporta la peroxidación de emulsiones lipídicas parenterales, su valoración mediante la detección del malondialdehído y la necesidad de proteger las líneas de infusión. Estudió además la peroxidación en el suero de neonatos que recibieron emulsiones de lípidos, encontrando que era menor en los recién nacidos que recibieron las emulsiones protegidas (Picaud et al., 2004).

Todos estos estudios se han hecho en emulsiones lipídicas para administración endovenosa de recién nacidos, antes de ser administradas (en ambientes de almacenamiento) y en situaciones simuladas, pero no en condiciones reales.

En el presente estudio, se determinó la peroxidación lipídica de emulsiones lipídicas parenterales al 20%, a través del dosaje de malondialdehído (MDA) mediante su captación por ácido tiobarbitúrico (TBA) y su lectura en el espectrofotómetro. Se tomaron muestras de las emulsiones antes y después de ser expuestas a luz ambiental por un periodo de 24 horas en la UCIN. Se encontró un incremento significativa del MDA (de casi 3 veces) cuando la emulsión lipídica al 20% fue infundida expuesta a la luz ambiental (sin proteger) por un periodo de 24 horas, en comparación con la emulsión lipídica al 20%, infundida con protección durante el mismo periodo (Ver tabla 5). Con ello se demuestra que, las emulsiones lipídicas al 20% usadas en nutrición parenteral de recién nacidos, sufre mayor peroxidación lipídica si son administradas sin ser protegidas de la luz ambiental.

Este hallazgo concuerda con Picaud (Picaud et al., 2004), quien como se menciona anteriormente, bajo condiciones clínicas simuladas expuso soluciones de nutrición parenteral a luz ambiental por un periodo de 24 horas. Su grupo de estudio estuvo constituido por 9 bolsas de nutrición parenteral sin protección y el grupo control por 9 bolsas de nutrición parenteral protegidas de la luz. La determinación de la peroxidación lipídica fue realizada por dosaje de MDA mediante la captación del TBA y su posterior lectura por cromatografía líquida de alta performance (HPLC). El encontró un incremento significativo en el MDA de 30 veces cuando se compararon los grupos no protegidos y protegidos. Vale la pena aclarar que

Picaud, realizó su trabajo en soluciones de nutrición parenteral 3 en 1, que es aquella en la cual todos los nutrientes van en 1 solo bolsa y que además las condiciones fueron condiciones clínicas simuladas. En el presente trabajo, se estudió a emulsiones lipídicas solas y la exposición fue en condiciones clínicas reales. Además si bien es cierto que la medición de la peroxidación lipídica fue por la determinación del MDA y su reacción con el TBA, la lectura de la misma fue diferente, mientras Picaud hizo la lectura por cromatografía líquida de alta performance (HPLC), en el presente estudio la lectura se hizo por espectrofotometría. Sin embargo en ambos trabajos se demuestra peroxidación en los lípidos administrados por vía endovenosa la cual es mayor cuando son infundidas sin protección.

La importancia de la peroxidación lipídica radica en que se asocia a enfermedades, tanto en adultos como en recién nacidos. La peroxidación lipídica puede alterar la estructura y función vitales de las proteínas de membrana, y si no se controla, podría conducir a disfunción celular y daño extenso al tejido (Ramana, Srivastava, & Singhal, 2017). En recién nacidos se asocia a displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad, patologías muchas veces incapacitantes (Baird LL 2001).

El estrés oxidativo ocurre generalmente cuando la producción de radicales libres (ROS) y otras moléculas oxidantes (como los peróxidos de lípidos) superan la capacidad de las defensas antioxidantes del cuerpo. La mayoría de los organismos vivos han desarrollado defensas antioxidantes para prevenir el posible papel negativo de los ROS sobre la salud. Estos mecanismos son deficientes en recién nacidos prematuros. Muchas enfermedades en recién nacidos prematuros, que incluyen la displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP), lesiones cerebrales, como la encefalopatía hipóxico-isquémica y hemorragia intraventricular (HIV) se cree que están relacionados con la acción de ROS. Se supone que esto ocurre debido al hecho de que el sistema antioxidante de los recién nacidos prematuros es al mismo tiempo muy exigido y tiene un desarrollo incompleto.

Chessex en el 2007, en su estudio 'In Preterm Neonates, is the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia Influenced by the Failure to Protect Total Parenteral Nutrition from Exposure to Ambient Light?'. Reporta que soluciones de nutrición parenteral total expuestas a la luz, genera peróxidos que contribuyen a la carga oxidante y la protección de la nutrición parenteral de la luz protege contra la remodelación de pulmón. El encontró que en recién nacidos prematuros, la foto-protección de la nutrición parenteral se asocia con una reducción del 30% de displasia broncopulmonar en un análisis post-hoc (Chessex et al., 2007).

En el 2009, Bassiouny et/al reporta que los elementos traza en la nutrición parenteral no alteran la carga de producción de peróxidos y la mayor fuente de estos es la adición de vitaminas y la exposición a la luz y la foto protección está asociada con disminución de la enfermedad pulmonar crónica en neonatos pretérmino (Bassiouny et al., 2009).

El estrés oxidativo ha sido propuesto también como un factor importante en el desarrollo de retinopatía de la prematuridad, ello debido a que la retina es sensible al daño oxidativo por su alta tasa metabólica y un rápido tasa de consumo de oxígeno. Además los recién nacidos prematuros tienen defensas antioxidantes reducidas lo cual incrementa la vulnerabilidad al estrés oxidativo.

Así, Cervantes-Munguía en el 2006, lleva a cabo un estudio con el objetivo de determinar la asociación entre el estrés oxidativo y la presencia de retinopatía del prematuro; su estudio incluyó a 50 prematuros de menos de 33 semanas de gestación. El estrés oxidativo se midió con la concentración sérica de lipoperóxidos. Se tomaron muestras a partir de la primera semana de vida y después, cada semana hasta la cuarta. Se compararon los resultados, entre los prematuros con retinopatía de cualquier grado con los que no la desarrollaron. Encontró una diferencia significativa en los valores séricos promedio de lipoperóxidos, entre aquellos que presentaron retinopatía del prematuro ( $5,44 \pm 1,30$  nmol/ml), comparados con los que no presentaron la enfermedad ( $2,94 \pm 0,89$  nmol/ml). Concluye que existe una asociación entre la concentración elevada de lipoperóxidos séricos, como

una medida de estrés oxidativo y la incidencia de la retinopatía del prematuro (Cervantes-Munguía et al., 2006).

Para la peroxidación lipídica, es importante también, la forma como se administra la nutrición parenteral y la cantidad de lípidos administrados. Al respecto, Jalabert A et al, en el 2011, realiza un trabajo con el objetivo de evaluar el efecto de la composición de la emulsión lipídica y las condiciones de administración sobre la peroxidación lipídica en las mezclas parenterales típicas todo en uno para neonatos prematuros. Las concentraciones de malonedialdehído (MDA) se evaluaron en diferentes mezclas todo en uno. Se evaluaron los efectos de la mezcla de grasas y la cantidad de lípidos, así como los efectos de proteger las bolsas y las líneas de infusión de la luz ambiente y almacenamiento durante 72 h. El MDA se midió por cromatografía líquida y espectrometría. El aumento en la concentración de MDA a las 24 horas se relacionó con la exposición a la luz ( $p < 0,001$ ) y con la cantidad de lípidos en la mezcla (Jalabert, A., et al 2011).

Se ha visto también que, los peróxidos inducen la vasoconstricción en diferentes sistemas. Así, la vasoconstricción mesentérica puede afectar a la tolerancia alimentaria. Dado que la foto-protección de la nutrición parenteral disminuye la generación de peróxido, la nutrición parenteral protegida de la luz puede mejorar el establecimiento de la nutrición enteral mínima en los neonatos prematuros. Este hecho fue reportado por Khashu et/al en el 2006, él reporta que la foto-protección de las soluciones de nutrición parenteral mejora la tolerancia de la nutrición enteral mínima (Khashu et al., 2006).

Entonces, una mayor peroxidación lipídica se produce cuando se administra emulsiones lipídicas al 20% sin ser protegidas de la luz ambiental en las UCIN; dicha peroxidación puede ser toxica para el recién nacido y se ha asociado a patologías como la displasia broncopulmonar y la retinopatía de la prematuridad entre otras. La protección de dichas emulsiones, al momento de ser infundidas evita un mayor grado de peroxidación y puede traer beneficios a los recién nacido.



## 4.2 Pruebas de hipótesis

### 4.2.1 Planteamiento de la hipótesis nula y alterna:

- **Hipótesis nula ( $H_0$ ):** No hay diferencia en el incremento del malondialdehído (MDA), entre las emulsiones lipídicas al 20% administradas a RN en la UCIN al ser infundidas sin proteger por un periodo de 24 horas y emulsiones lipídicas al 20% administradas a RN en la UCIN al ser infundidas con protección por un periodo de 24 horas.

$$H_0: X = \mu$$

- **Hipótesis alterna ( $H_1$ ):** Hay diferencia en el incremento del malondialdehído (MDA), entre las emulsiones lipídicas al 20% administradas a RN en la UCIN al ser infundidas sin proteger por un periodo de 24 horas y emulsiones lipídicas al 20% administradas a RN en la UCIN al ser infundidas con protección por un periodo de 24 horas.

$$H_1: X \neq \mu$$

### 4.2.2 Elección del nivel de significancia ( $\alpha$ ):

$$\alpha = 0.05 \text{ (5\%)}$$

### 4.2.3 Determinación de la zona aceptación y rechazo de la $H_0$

$$Z = + 1.64$$

### 4.2.4. Determinación y cálculo del estadístico de prueba

El incremento del malondialdehído es una variable cuantitativa, se realizó comparación de medias, pero como no tuvo distribución normal, el estadístico de prueba aplicado fue la **U de Mann-Whitney**.

El estadístico de prueba para los datos de la investigación es de: 68.5

Que corresponde a  $\alpha = 0.002$

#### **4.2.5 Conclusión:**

Con un estadístico de 68.5, correspondiente a un  $\alpha$  de 0.002, con los cual se rechaza la hipótesis nula.

Por tanto queda demostrada la hipótesis que:

Hay diferencia en el incremento del malondialdehído (MDA), entre las emulsiones lipídicas al 20% administradas a RN en la UCIN al ser infundidas sin proteger por un periodo de 24 horas y emulsiones lipídicas al 20% administradas a RN en la UCIN al ser infundidas con protección por un periodo de 24 horas.

## **CONCLUSIONES**

1. Las emulsiones lipídicas parenterales al 20%, administradas a RN en la Unidad de Cuidado Intensivo neonatal e infundidas en un periodo de 24 horas sufren peroxidación lipídica.
2. La peroxidación de las emulsiones lipídicas parenterales al 20%, administradas a los RN en la Unidad de Cuidado Intensivo neonatal en un periodo de 24 horas, es mayor (casi 3 veces más), al ser infundidas sin proteger de la luz ambiental, en comparación con las infundidas con protección de la luz ambiental.

## **RECOMENDACIONES**

Se recomienda usar sistemas de protección contra la luz, en las emulsiones lipídicas parenterales al 20%, al momento de ser infundidas a los recién nacidos en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bassiouny, M. R., Almarsafawy, H., Abdel-Hady, H., Nasef, N., Hammad, T. A., & Aly, H. (2009). A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung diseases in preterm infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(3), 363–369.

Baird LL. Protecting TPN and lipid infusions from light: reducing hydroperoxides in NICU patients. *Neonatal Netw.* 2001 Mar; 20(2):17-22.

Bishop, N. J., Morley, R., Day, J. P., & Lucas, A. (1997). Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *New England Journal of Medicine*, 336(22), 1557–1562.

Brine, E., & Ernst, J. A. (2004). Total parenteral nutrition for premature infants 1, 2, 3. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 4(3), 133–155.

Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2014). Introduction to fatty acids and lipids. Retrieved from <http://www.karger.com/Article/FullText/365423>

Calkins, K. L., Venick, R. S., & Devaskar, S. U. (2014). Complications associated with parenteral nutrition in the neonate. *Clinics in Perinatology*, 41(2), 331–345.

Cervantes-Munguía, R., Espinosa-López, L., Gómez-Contreras, P., Hernández-Flores, G., Domínguez-Rodríguez, J., & Bravo-Cuéllar, A. (2006). Retinopatía del prematuro y estrés oxidativo. In *Anales de pediatría* (Vol. 64, pp. 126–131).

Cai, W., & others. (2013). CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 22(4), 655

Chessex, P., Harrison, A., Khashu, M., & Lavoie, J.-C. (2007). In preterm neonates, is the risk of developing bronchopulmonary dysplasia influenced by the failure to protect total parenteral nutrition from exposure to ambient light? *The Journal of Pediatrics*, 151(2), 213–214.

Cighetti, G., Allevi, P., Anastasia, L., Bortone, L., & Paroni, R. (2002). Use of methyl malondialdehyde as an internal standard for malondialdehyde detection:

validation by isotope-dilution gas chromatography–mass spectrometry. *Clinical Chemistry*, 48(12), 2266–2269.

Commoner, B., & Lippincott, B. B. (1958). Light-induced free radicals in FMN and flavoprotein enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 44(11), 1110–1116.

Corpeleijn, W. E., Vermeulen, M. J., Van Den Akker, C. H., & Van Goudoever, J. B. (2011). Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 58(Suppl. 1), 20–29.

Costa, C., Torres, T., & Teles, A. (2015). Neonatal Nutrition and Later Outcomes of Very Low Birth Weight and Preterm Infants < 32 Gestational Age at a Tertiary Care Hospital of Portugal. *Open Journal of Pediatrics*, 5(3), 190.

COSTAS, M., DOMÍNGUEZ, S., Giambruno, G., & Martell, M. (2005). Morbimortalidad y crecimiento de los niños con muy bajo peso al nacer hospitalizados. *Archivos de Pediatría Del Uruguay*, 76(4), 289–304.

de Zwart, L. L., Meerman, J. H., Commandeur, J. N., & Vermeulen, N. P. (1999). Biomarkers of free radical damage: applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(1), 202–226.

Dugan, S., Le, J., & Jew, R. K. (2014). Maximum tolerated osmolality for peripheral administration of parenteral nutrition in pediatric patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(7), 847–851.

Embleton, N. D., & Simmer, K. (2014). Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. En *Nutritional Care of Preterm Infants* (Vol. 110, pp. 177–189). Karger Publishers.

Fahy E, Subramaniam S, Brown H. A, Glass C. K, Merrill A. H, Murphy R. C. et al. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*, 46(5), 839–862.

Fahy E, Subramaniam S, Murphy R. C, Nishijima M, Raetz C. R. H, Shimizu T, Dennis E. A. et al. (2009). Update of the LIPID MAPS comprehensive

classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*, 50(Supplement), S9–S14.

Fang, S., Kempley, S. T., & Gamsu, H. R. (2001). Prediction of early tolerance to enteral feeding in preterm infants by measurement of superior mesenteric artery blood flow velocity. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 85(1), F42–F45

Fell, G. L., Nandivada, P., Gura, K. M., & Puder, M. (2015). Intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 6(5), 600–610.

Godley, B. F., Shamsi, F. A., Liang, F.-Q., Jarrett, S. G., Davies, S., & Boulton, M. (2005). Blue light induces mitochondrial DNA damage and free radical production in epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 280(22), 21061–21066.

Grand A, Jalabert A, Mercier G, Maurice M, Hansel-Esteller S. et al (2011). Influence of Vitamins, Trace Elements, and Iron on Lipid Peroxidation Reactions in All-in-One Admixtures for Neonatal Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 35(4):505-10

Groh-Wargo S, Thompson M, & Hovasi J. (1994). *Nutritional care for high-risk newborns* (Precept Press.). Chicago.

Haberland, M. E., Fong, D., & Cheng, L. (1988). Malondialdehyde-altered protein occurs in atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Science*, 241(4862), 215–218.

Halliwell, B., & Chirico, S. (1993). Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 57(5), 715S–724S.

Helbock, H. J., Motchnik, P. A., & Ames, B. N. (1993). Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics*, 91(1), 83–87.

Innis, S. M. (2002). Lipids in Parenteral Nutrition. *NeoReviews*, 3(3), e48–e55.

Jalabert, A., Grand, A., Steghens, J.-P., Barbotte, E., Pigue, C. and Picaud, J.-C. (2011), Lipid peroxidation in all-in-one admixtures for preterm neonates: impact of amount of lipid, type of lipid emulsion and delivery condition. *Acta Paediatrica*, 100: 1200–1205

Jump, D. B. (2002). The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Biological Chemistry*, 277(11), 8755–8758.

Khashu, M., Harrison, A., Lalari, V., Gow, A., Lavoie, J.-C., & Chessex, P. (2006). Photoprotection of parenteral nutrition enhances advancement of minimal enteral nutrition in preterm infants. In *Seminars in perinatology* (Vol. 30, pp. 139–145).

Lavoie PM, et al (2010). Inflammatory Response in Preterm Infants Is Induced Early in Life by Oxygen and Modulated by Total Parenteral Nutrition. *Pediatr Res* 68: 248–251

Laguerre, M., Lecomte, J., & Villeneuve, P. (2007). Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges. *Progress in Lipid Research*, 46(5), 244–282.

MacLean, C. H., Issa, A. M., Newberry, S. J., Mojica, W. A., Morton, S. C., Garland, R. H., ... Shekelle, P. G. (2005). Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cognitive Function with Aging, Dementia, and Neurological Diseases: Summary.

Martin, C. R. (2015a). Lipids and Fatty Acids in the Preterm Infant, Part 1: Basic Mechanisms of Delivery, Hydrolysis, and Bioavailability. *NeoReviews*, 16(3), e160–e168.

Martin, C. R. (2015b). Lipids and Fatty Acids in the Preterm Infant, Part 2: Clinical Considerations. *NeoReviews*, 16(3), e169–e180.

Mena P, Milad M, Vernal P y Escalante J. (2016). Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 87(4):305 – 321.

Neuzil, J., Darlow, B. A., Inder, T. E., Sluis, K. B., Winterbourn, C. C., & Stocker, R. (1995). Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *The Journal of Pediatrics*, 126(5), 785–790.

Nordberg, J., & Arner, E. S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1287–1312.

Odetti, P., Garibaldi, S., Norese, R., Angelini, G., Marinelli, L., Valentini, S., ... others. (2000). Lipoperoxidation is selectively involved in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 59(5), 393–397.

Pérez, L., Fernández, A., Muñoz, P., & Villares, J. M. (2009). Emulsiones lipídicas intravenosas en nutrición parenteral pediátrica. *Acta Pediatr Esp*, 67, 387–92.

Picaud, J. C., Steghens, J. P., Auxenfans, C., Barbieux, A., Laborie, S., & Claris, O. (2004). Lipid peroxidation assessment by malondialdehyde measurement in parenteral nutrition solutions for newborn infants: a pilot study. *Acta Paediatrica*, 93(2), 241–245.

Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, Fasano MC, Paganelli F, et al (2003). Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solutions. *Nutrition*. 2003 Sep;19(9):784-8.

Poindexter B, Litch C, & Denne S. (2006). Parenteral Nutrition. In *Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infante* (pp. 679–95). Philadelphia: Mosby ELSEVIER.

Pokorný, J., Valentova, H., & Davidek, J. (1985). Modified determination of 2-thiobarbituric acid value in fats and oils. *Food/Nahrung*, 29(1), 31–38.

Poon, H. F., Calabrese, V., Scapagnini, G., & Butterfield, D. A. (2004). Free radicals and brain aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 20(2), 329–359.



Ramana, K. V., Srivastava, S., & Singhal, S. S. (2017). Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017.

Rivera, M., Roselló-Lletí, E., De Burgos, F. G., Bertomeu, V., Payá, R., Cortés, R. (2006). Valores de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y de peroxidación lipídica en pacientes con insuficiencia cardíaca. Revista Española de Cardiología, 59(11), 1140–1145.

Salama, G. S., Kaabneh, M. A., Almasaeed, M. N., & Alquran, M. I. (2015). Intravenous Lipids for Preterm Infants: A Review. Clinical Medicine Insights. Pediatrics, 9, 25–36.

Silvers, K. M., Sluis, K. B., Darlow, B. A., McGill, F., Stocker, R., & Winterbourn, C. C. (2001). Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. Acta Paediatrica, 90(3), 242–249.

Spiteller, G. (1998). Linoleic acid peroxidation—the dominant lipid peroxidation process in low density lipoprotein—and its relationship to chronic diseases. Chemistry and Physics of Lipids, 95(2), 105–162.

Ward, R. M., & Beachy, J. C. (2003). Neonatal complications following preterm birth. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 110(s20), 8–16.

Ziegler, E. E. (2011). Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. Annals of Nutrition and Metabolism, 58(Suppl. 1), 8–18.

## ANEXOS

### ANEXO 1

**Tabla: Tamaño de muestra necesaria para el test de la t independiente\***

d	$\alpha$ (1 cola) = 0,05				0,025				0,005			
	$\alpha$ (2 cola) = 0,10				0,05				0,01			
	$\beta=0,20$	0,15	0,10	0,05	0,20	0,15	0,10	0,05	0,20	0,15	0,10	0,05
0,10	1237	1438	1713	2165	1570	1795	2102	2599	2337	2609	2977	3563
0,20	309	359	428	541	393	449	526	650	584	652	744	891
0,25	198	230	274	346	251	287	336	416	374	417	476	570
0,30	137	160	190	241	174	199	234	289	260	290	331	396
0,40	77	90	107	135	98	112	131	162	146	163	186	223
0,50	49	58	69	87	63	72	84	104	93	104	119	143
0,60	34	40	48	60	44	50	58	72	65	72	83	99
0,70	27	31	35	44	32	37	43	53	48	53	61	73
0,75	24	28	30	38	30	32	37	46	42	46	53	63
0,80	21	24	29	34	27	30	33	41	37	41	47	56
0,90	17	20	23	29	21	24	28	32	31	32	37	44
1,00	14	16	19	23	18	20	23	28	25	28	30	36
1,10	12	14	16	19	15	17	19	23	21	24	27	31
1,20	11	12	14	17	13	14	17	20	18	20	23	27
1,30	9	11	12	15	11	13	14	17	16	17	20	23
1,40	8	10	11	13	10	11	13	15	14	15	17	20
1,50	7	9	10	12	9	10	11	14	12	14	15	18
1,60	7	8	9	10	8	9	10	12	11	12	14	16
1,70	6	7	8	9	7	8	9	11	10	11	12	14
1,80	6	6	7	9	7	8	8	10	9	10	11	13
1,90	6	6	7	8	6	7	8	9	8	9	10	12
2,00	6	6	6	7	6	6	7	8	8	9	9	11
2,10	6	6	6	7	6	6	7	8	7	8	9	10
2,20	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	8	9
2,30	6	6	6	6	6	6	6	7	6	7	8	9
2,40	6	6	6	6	6	6	6	7	6	7	7	8
2,50	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	8
3,00	2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\* Tomado de Norman G y Streiner D. "BIOESTADOSTICA", ED Mosby, Madrid 1999, Pág.242.

## ANEXO 2

**FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

"Luz Ambiental y Peroxidación de Emulsiones Lipídicas Parenterales. Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal- INMP".

**FORMATO 1: EMULSIONES SIN PROTEGER**

Paciente a infundir la emulsión lipídica al 20%:.....

.....HC:.....

Servicio: UCI A B C Cuna: ..... Cambio a: ..... Cuna:.....

Volumen de la emulsión:..... ml. Goteo:..... ml/hora.

**DÍA 1**

EN EL INMP (Recojo de Muestra): (Hora 0)

Fecha:...../...../2008 Hora:..... Temperatura de la sala:.....°C

Humedad de la sala:.....% Fototerapia: Si (1) NO (2)

EN LA UNMSM (medición del malondialdeido: MDA): (Hora 0)

Fecha: ...../...../2008 Hora:..... Nivel de peroxidación: .....

**DÍA 2:**

EN EL INMP (Recojo de Muestra): (Hora 24)

Fecha:...../...../2008 Hora:..... Temperatura de la sala:.....°C

Humedad de la sala:.....% Fototerapia: Si (1) NO (2)

EN LA UNMSM (medición del malondialdeido: MDA): (Hora 24)

Fecha: ...../...../2008 Hora:..... Nivel de peroxidación: .....

Observaciones:.....

.....

## FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS

"Luz Ambiental y Peroxidación de Emulsiones Lipídicas Parenterales. Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal- INMP".

### FORMATO 2: EMULSIONES PROTEGIDAS

Paciente a infundir la emulsión lipídica al 20%:.....

.....HC:.....

Servicio: UCI A B C Cuna: ..... Cambio a: ..... Cuna:.....

Volumen de la emulsión a infundir:..... ml/24 h. Goteo:..... ml/hora.

#### DÍA 1

EN EL INMP (Recojo de Muestra): (Hora 0)

Fecha:...../...../2008 Hora:..... Temperatura de la sala:.....°C

Humedad de la sala:.....% Fototerapia: Si (1) NO (2)

EN LA UNMSM (medición del malondialdeido: MDA): (Hora 0)

Fecha: ...../...../2008 Hora:..... Nivel de peroxidación: .....

#### DÍA 2:

EN EL INMP (Recojo de Muestra): (Hora 24)

Fecha:...../...../2008 Hora:..... Temperatura de la sala:.....°C

Humedad de la sala:.....% Fototerapia: Si (1) NO (2)

EN LA UNMSM (medición del malondialdeido: MDA): (Hora 24)

Fecha: ...../...../2008 Hora:..... Nivel de peroxidación: .....

Observaciones:.....

.....